

Rec'd PCT/PTO 15 APR 2005

PCT/JP03/13319

日本国特許庁  
JAPAN PATENT OFFICE

10/531382

17.10.03 RECEIVED	
04 DEC 2003	
WIPO	PCT

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出願年月日  
Date of Application: 2003年 2月27日

出願番号  
Application Number: 特願2003-050293  
[ST. 10/C]: [JP2003-050293]

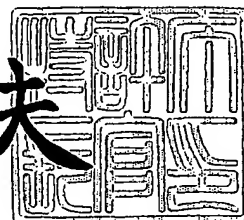
出願人  
Applicant(s): 明治製菓株式会社

PRIORITY DOCUMENT  
SUBMITTED OR TRANSMITTED IN  
COMPLIANCE WITH  
RULE 17.1(a) OR (b)

2003年11月21日

特許庁長官  
Commissioner,  
Japan Patent Office

今井康夫



BEST AVAILABLE COPY

出証番号 出証特2003-3096393

【書類名】 特許願

【整理番号】 PM1716

【提出日】 平成15年 2月27日

【あて先】 特許庁長官殿

【国際特許分類】 A61K

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 澤邊 岳彦

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 栗飯原 一弘

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 渥美 國夫

【発明者】

【住所又は居所】 神奈川県横浜市港北区師岡町 7 6 0 番地 明治製菓株式  
会社 薬品総合研究所内

【氏名】 味戸 慶一

【特許出願人】

【識別番号】 000006091

【氏名又は名称】 明治製菓株式会社

【代表者】 北里 一郎

【電話番号】 03-3273-3357

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 008305

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

【プルーフの要否】 要

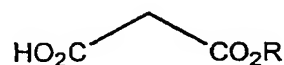
【書類名】 明細書

【発明の名称】 マロン酸モノエステルならびにその製造法

【特許請求の範囲】

【請求項 1】 一般式 (I) の化合物またはその塩。

【化 1】



(I)

[上記式中、R は生体内で加水分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

【請求項 2】 R が、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換カルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基

、  
置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換オキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよいフタリド-3-イル基、

または置換基を有していてもよい 2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオ

キソレン-4-イルメチル基、  
である、請求項1記載の化合物。

【請求項3】 Rにおける置換基が、  
水素原子、低級アルキル基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、  
アリール基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルカルボニル  
オキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、  
アリールオキシカルボニルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルチオ  
基、またはジ低級アルキルアミノ基である請求項2の化合物。

【請求項4】 Rにおける置換基が、  
水素原子、低級アルキル基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、  
アリール基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基である請求項2の化  
合物。

【請求項5】 Rが、  
低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ  
低級アルキル基、  
低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルキルカル  
ボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニル  
オキシ低級アルキル基、  
シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルコキシカ  
ルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキル低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
フタリド-3-イル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル

基、

である、請求項 1 または 2 に記載の化合物。

【請求項 6】 R が、

低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ

低級アルキル基、

低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニル

オキシ低級アルキル基、

低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

または 2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル  
基、

である、請求項 1 ~ 2、または 5 のいずれか一項記載の化合物。

【請求項 7】 R が、

アセチルオキシメチル基、

ピバロイルオキシメチル基、

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル基、

1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、

1-(i-プロポキシカルボニルオキシ)エチル基、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基、

1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、

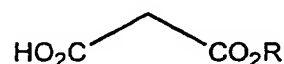
1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル基、

または 2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、

である請求項 1 記載の化合物。

【請求項 8】 一般式 (I) の化合物またはその塩の製造法であって、

【化 2】



(I)

マロン酸と、一般式 (I I) の化合物

【化 3】

RX (II)

[式中、R はエステル基  $-CO_2R$  となったときに生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す。また、X は塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。]

とを、塩基の存在下反応させることを特徴とする製造法。

【請求項 9】 R が、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換カルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
、

置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換オキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
、

置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
、

置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
、

置換基を有していてもよい低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
、

置換基を有していてもよいフタリド-3-イル基、

または置換基を有していてもよい 2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル基、

である、請求項 8 記載の製造法。

【請求項 10】 R が、

低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、

低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

シクロアルキル低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

フタリド-3-イル基、

または 2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル基、

である、請求項 8 または 9 に記載の製造法。

【請求項 11】 R が、

低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、

低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

または 2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル



基、

である、請求項 8～10 のいずれか一項記載の製造法。

【請求項 12】 R が、

アセチルオキシメチル基、

ピバロイルオキシメチル基、

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル基、

1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル基、

1- (i-プロポキシカルボニルオキシ) エチル基、

シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基、

1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル基、

1- (フェノキシカルボニルオキシ) エチル基、

または 2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、

である請求項 8～11 のいずれか一項記載の製造法。

【請求項 13】 非プロトン性極性溶媒中で実施することを特徴とする請求項 8～12 のいずれか一項記載の製造法。

【請求項 14】 非プロトン性極性溶媒が THF, またはアセトニトリルである請求項 13 記載の製造法。

【請求項 15】 塩基が塩基性有機化合物、好ましくは 2, 6-ルチジン、トリエチルアミン、または N, N-ジイソプロピルエチルアミンである請求項 8～14 のいずれか一項記載の製造法。

【請求項 16】 一般式 (III)

【化 4】



(式中、 $R_1 \sim R_4$  は、 $R_1 \sim R_4$  のいずれかと環を形成していてもよい低級アルキル基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有していてもよいアリール基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を示す。)

の塩を添加剤として加える請求項 8～15 のいずれか一項記載の製造法。

【0001】

【発明の詳細な説明】

【0001】

【産業上の利用分野】

本発明はマロン酸モノエステル化合物、ならびにその製法に関する。

【0002】

【従来の技術】

カルバペネム系抗菌剤は広範囲にわたるグラム陽性菌、グラム陰性菌に対して優れた抗菌活性を示し、イミペネム、メロペネム、ピアペネム等が開発されてきたが、これらは臨床上注射剤として投与されている。患者の負担等を考慮すると、投与が簡便かつ容易であり在宅投与の可能な経口カルバペネム系抗菌剤は臨床上の有用性が非常に高い。

【0003】

そこでいくつかの経口投与の可能なカルバペネム系抗菌剤が研究されており（例えば特許文献1）、マロン酸モノエステルはその製造上重要な中間体である（特許文献2、特許文献3、特許文献4）。しかしながらそれらの製造法に用いられるマロン酸モノエステルは製造上のカルボキシル基の保護基としてのエステル基（生体内で加水分解により容易に除去できない置換基、例えばp-ニトロベンジルエステル基）を有するのみであり、しかるべき中間体に導かれた後、脱保護を経て生体内で容易に加水分解されるエステル基へと変換されている（プロドラッグ化）。また、生体内で容易に加水分解されるエステル基を有するマロン酸モノエステルの具体的な化合物、および製造方法、物性データの開示はない。

【0004】

このような経口用カルバペネム抗菌剤の製造法において、生体内で容易に加水分解されるエステル基を有するマロン酸モノエステルを使用すれば、脱保護とプロドラッグ化の2工程を省略することができ、効率的かつ経済的であることはいうまでもない。

【0005】

## 【特許文献 1】

特許 2666118 号

## 【特許文献 2】

特開昭 56-123985 号

## 【特許文献 3】

特開昭 63-255280 号

## 【特許文献 4】

特開昭 63-284176 号

## 【0006】

## 【発明が解決しようとする課題】

マロン酸モノエステル、およびその工業的に有利な製造法を提供するものである。

## 【0007】

## 【課題を解決する手段】

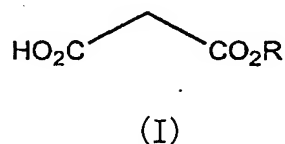
本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、生体内で容易に加水分解されるエステル基を有するマロン酸モノエステルを、意外にもマロン酸から 1 工程で選択的に得られることを見出した。

## 【0008】

即ち本発明は、

(1) 一般式 (I) の化合物またはその塩、

## 【化 5】



[上記式中、R は生体内で加水分解されて容易に除去しうる置換基を示す]

(2) R が、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換カルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基

、  
置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換オキシカルボニルオキシ低級アルキル  
基、

置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル  
基、

置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル  
基、

置換基を有していてもよい低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アル  
キル基、

置換基を有していてもよいフタリド-3-イル基、

または置換基を有していてもよい2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオ  
キソレン-4-イルメチル基、

である、(1)記載の化合物、

(3) Rにおける置換基が、

水素原子、低級アルキル基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基  
、アリール基、低級アルケニル基、低級アルキニル基、低級アルキルカルボニル  
オキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基、アリールカルボニルオキシ基、  
アリールオキシカルボニルオキシ基、低級アルキルチオ基、低級アルケニルチオ  
基、または低級アルキルアミノ基である(2)の化合物、

(4) Rにおける置換基が、

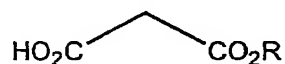
水素原子、低級アルキル基、複素環式基、シクロアルキル基、低級アルコキシ基  
、アリール基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基である(2)の化合  
物、

(5) Rが、

低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ  
低級アルキル基、  
低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルキルカル  
ボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニル  
オキシ低級アルキル基、  
シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルコキシカ  
ルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキル低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
フタリド-3-イル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル  
基、  
である、(1) または (2) に記載の化合物、  
(6) Rが、  
低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ  
低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニル  
オキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル  
基、  
である、(1) ~ (2)、または (5) のいずれか一項記載の化合物、

(7) Rが、  
 アセチルオキシメチル基、  
 ピバロイルオキシメチル基、  
 2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル基、  
 1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、  
 1-(i-プロポキシカルボニルオキシ)エチル基、  
 シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基、  
 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、  
 1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル基、  
 または2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、  
 である(1)記載の化合物、  
 (8)一般式(I)の化合物またはその塩の製造法であって、

【化6】



(I)

マロン酸と、一般式(II)の化合物

【化7】

$\text{RX (II)}$

[式中、Rはエステル基-CO<sub>2</sub>Rとなったときに生体内で分解されて容易に除去しうる置換基を示す。また、Xは塩素原子、臭素原子またはヨウ素原子を示す。]

とを、塩基の存在下反応させることを特徴とする製造法、

(9) Rが、  
 置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
 置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
 置換基を有していてもよい複素環式基置換カルボニルオキシ低級アルキル基、  
 置換基を有していてもよい低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、

置換基を有していてもよい低級アルキニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式基置換オキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいフタリド-3-イル基、  
または置換基を有していてもよい2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキソレン-4-イルメチル基、  
である、(8)記載の製造法、  
(10) Rが、  
低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキル低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
フタリド-3-イル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、

である、(8) または (9) に記載の製造法、

(11) Rが、

低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、

である、(8) ~ (10) のいずれか一項記載の製造法、

(12) Rが、

アセチルオキシメチル基、  
ピバロイルオキシメチル基、  
2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル基、  
1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル基、  
1-(i-プロポキシカルボニルオキシ)エチル基、  
シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基、  
1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル基、  
1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル基、  
または2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、  
である(8) ~ (11) のいずれか一項記載の製造法、



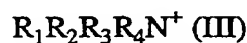
(13) 非プロトン性極性溶媒中で実施することを特徴とする (8) ~ (12) のいずれか一項記載の製造法、

(14) 非プロトン性極性溶媒が THF, またはアセトニトリルである (13) 記載の製造法、

(15) 塩基が塩基性有機化合物、好ましくは 2, 6-ルチジン、トリエチルアミン、または N, N-ジイソプロピルエチルアミンである (8) ~ (14) のいずれか一項記載の製造法、

(16) 一般式 (III)

【化 8】



(式中、 $R_1 \sim R_4$ は、 $R_1 \sim R_4$ のいずれかと環を形成していてもよい低級アルキル基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有していてもよいアリール基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有していてもよいアリール低級アルキル基、低級シクロアルキル低級アルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を示す。)

の塩を添加剤として加える (8) ~ (15) のいずれか一項記載の製造法、に関する。

#### 【0009】

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルキル基」または「低級アルコキシ基」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 1-6、好ましくは 1-4、のアルキル基またはアルコキシ基を意味する。

基または基の一部としての低級アルキルの例としては、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、i-ブチル、s-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、n-ヘキシル等が挙げられる。

また、基または基の一部としての低級アルコキシ基の例としては、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、t-ブトキシ等が挙げられる。

本明細書において、基または基の一部としての「低級シクロアルキル基」とは

、炭素数 3～6 の単環のアルキル基を意味し、例えば、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル等が挙げられる。

本明細書において、基または基の一部としての「低級アルケニル基」または「低級アルキニル基」という語は、基が直鎖または分岐鎖の炭素数 2～6、好ましくは 2～4、のアルケニル基またはアルキニル基を意味する。

基または基の一部としての低級アルケニル基の例としては、ビニル、1-プロペニル、2-プロペニル、1-ブテニル、2-ブテニル等が挙げられる。

または低級アルキニル基の例としては、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル等が挙げられる。

本明細書において、基または基の一部としての「アリール基」という語は、フェニル基またはナフチル基を意味する。

本明細書において、基または基の一部としての「複素環式基」という語は、同一または異なって、窒素、酸素、及び硫黄からなる群から選択されるヘテロ原子一または複数を有する 5 または 6 員環の芳香族複素環を意味する。好ましくは、フラン、ピロール、イミダゾール、チアゾール、トリアゾール、チアジアゾール、ピリジン、ピリダジン、ピリミジン、またはピラジンなどを表す。」

#### 【0010】

本明細書中、R は「生体内で加水分解されて容易に除去しうる置換基」を示す。さらに詳しくは、R は、エステル基  $-CO_2R$  となった時、 $\beta$  ラクタム系抗菌剤の分野で経口吸収性を促進するため、プロドラッグとして用いられる置換基を表す。

#### 【0011】

R の具体例としては、

置換基を有していてもよい低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式置換カルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルケニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基

、  
置換基を有していてもよい低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
置換基を有していてもよい複素環式置換オキシカルボニルオキシ低級アルキル基  
、  
置換基を有していてもよい低級アルケニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル  
基、  
置換基を有していてもよい低級アルキニルオキシカルボニルオキシ低級アルキル  
基、  
置換基を有していてもよい低級シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アル  
キル基、  
置換基を有していてもよいフタリド-3-イル基、  
または置換基を有していてもよい2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオ  
キソレン-4-イルメチル基、  
があげられる。

#### 【0012】

上記Rにおける置換基としては、例えば、低級アルキル基、複素環式基、シク  
ロアルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、低級アルケニル基、低級アルキ  
ニル基、低級アルキルカルボニルオキシ基、低級アルコキシカルボニルオキシ基  
、アリールカルボニルオキシ基、アリールオキシカルボニルオキシ基、低級アル  
キルチオ基、低級アルケニルチオ基、またはジ低級アルキルアミノ基があげられ  
る。

#### 【0013】

上記Rにおけるさらに好ましい置換基としては、低級アルキル基、複素環式基  
、シクロアルキル基、低級アルコキシ基、アリール基、低級アルケニル基、また  
は低級アルキニル基があげられる。

#### 【0014】

Rの好ましい具体例としては、  
低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、

芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級シクロアルキル低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリール低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキル低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
フタリド-3-イル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、  
があげられる。

【0015】

Rのさらに好ましい具体例としては、  
低級アルキルカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールカルボニルオキシ低級アルキル基、  
低級アルコキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してもよいアリールオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
シクロアルキルオキシカルボニルオキシ低級アルキル基、  
または2-オキソ-5-低級アルキル-1,3-ジオキサレン-4-イルメチル基、  
とりわけ、

アセチルオキシメチル基、  
ピバロイルオキシメチル基、  
2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル基、  
1-エチルオキシカルボニルオキシエチル基、  
1-(イソプロピルオキシカルボニルオキシ)エチル基、  
シクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル基、  
1-シクロヘキシルオキシカルボニルオキシエチル基、  
1-フェニルオキシカルボニルオキシエチル基、  
または2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル基、  
があげられる。

**【0016】**

化合物(I)の具体的な例としては、  
マロン酸モノアセチルオキシメチル、  
マロン酸モノ-1-(アセチルオキシ)エチル、  
マロン酸モノピバロイルオキシメチル、  
マロン酸モノ-2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル、  
マロン酸モノ-1-(エトキシカルボニルオキシ)エチル、  
マロン酸モノ-1-(イソプロポキシカルボニルオキシ)エチル、  
マロン酸モノシクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル、  
マロン酸モノ-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル、  
マロン酸モノ-1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル、  
マロン酸モノ-2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキサレン-4-イルメチル、  
またはマロン酸モノフタリド-3-イル、  
があげられる。

**【0017】**

化合物(II)のRX中、Xとしては塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子があげられ、これらは市販されているもの、あるいは市販の入手できる化合物から容易に製造することができる。特にXが塩素原子の場合は、既に知られているように

等量または小過剰のよう化ナトリウムと反応させると X をヨウ素原子に置換することができ、本発明の製法に好適に適用できる。

#### 【0018】

本発明の反応は、適当な非プロトン性極性溶媒中、塩基の存在下好適に実施することができる。塩基としては塩基性有機化合物を用いることができる。

#### 【0019】

好ましい塩基としては有機アミン化合物（例えばジ低級アルキルアミン、トリ低級アルキルアミン、N-低級アルキルピロリジン、N-低級アルキルピペリジン、N-低級アルキルモルホリン、N, N-ジ低級アルキルアニリン等）、または塩基性を有する含窒素複素環（例えばルチジン、ピコリン、コリジン等）があげられる。

#### 【0020】

このうち、特に好ましい塩基としてはトリエチルアミン、N, N-ジイソプロピルエチルアミン、2, 6-ルチジンがあげられる。

#### 【0021】

塩基の使用量としてはマロン酸に対して 0.2 モル等量から 1.0 モル等量、とりわけ 0.2 モル等量から 0.35 等量が好ましい。化合物 (II) の使用量としてはマロン酸に対して 0.2 モル等量から 0.35 モル等量が好ましい。

#### 【0022】

非プロトン性極性溶媒としては反応に悪影響を及ぼさないものであればいずれも用いることができるが、好ましくはアセトン、クロロホルム、アセトニトリル、テトラヒドロフラン、ジクロロメタンなどがあげられ、とりわけアセトニトリル、テトラヒドロフランが好ましい。反応の温度は室温から加熱下で進行するが、とりわけ室温から 50℃ で好適に進行する。

#### 【0023】

本反応に化合物 (III) の塩をさらに加えると、加えない場合よりも短い反応時間で化合物 (I) を得ることができる。

本明細書中、化合物 (III) の R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub> は、R<sub>1</sub>~R<sub>4</sub> のいずれかと環を形成していてもよい低級アルキル基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有してい

てもよいアリール基、芳香環上に一つ以上の低級アルキル基を有していてもよいアリールアルキル基、低級シクロアルキル基、低級アルケニル基、または低級アルキニル基を示す。

例えば、

塩化テトラ-*n*-ブチルアンモニウム、

塩化N, N-ジエチルピペリジニウム、

塩化ベンジルトリエチルアンモニウム、

が挙げられる。

さらに好ましくは、塩化ベンジルトリエチルアンモニウムが挙げられる。

化合物 (I I I) の使用量としては化合物 (I I) に対して 0.5 モル等量から 1.5 モル等量、とりわけ 0.9 モル等量から 1.2 モル等量が好ましい。

#### 【発明の実施の形態】

##### 【0024】

#### 【実施例】

以下に、本発明の実施例および合成例により説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

##### 【0025】

#### 実施例 1

アセチルオキシメチルブロマイド 1.53 g のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) にマロン酸 4.16 g を加えた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.42 g を加えてから、外温 50℃ で終夜攪拌する。酢酸エチル 30 ml と 20% 食塩水 30 ml を加えて分液した。酢酸エチル相を 20% 食塩水 30 ml で洗った後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水相を 5 ml / l 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液に硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥した後、ろ過してろ液の溶媒を減圧留去するとマロン酸モノアセチルオキシメチル 553 mg を油状物として得た。

##### 【0026】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.14 (3H, s), 3.50 (2H, s)、5.80 (2H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $m/z = 177$  ( $M^+ + 1$ )

【0027】

#### 実施例 2

ピバロイルオキシメチルヨーダイド 2.42 g のアセトニトリル溶液 (40 ml) にマロン酸 5.20 g を加えた。N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.42 g を加えてから、室温で終夜攪拌した。酢酸エチル 40 ml と 20% 食塩水 40 ml を加えて分液した。酢酸エチル相を 20% 食塩水 40 ml で洗った後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水相を 5 mol/l 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液に硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥した後、ろ過してろ液の溶媒を減圧留去するとマロン酸モノピバロイルオキシメチル 1.71 g を油状物として得た。

【0028】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.22 (9H, s), 3.49 (2H, s), 5.81 (2H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $m/z = 219$  ( $M^+ + 1$ )

【0029】

#### 実施例 3

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) による化ナトリウム 1.50 g を加え外温 50℃ で 2 時間攪拌した。マロン酸 4.16 g と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.42 g を加え外温 50℃ で終夜攪拌した。酢酸エチル 30 ml と 20% 食塩水 30 ml を加えて分液した。酢酸エチル相を 20% 食塩水 30 ml で洗った後、5% 炭酸水素ナトリウム水溶液で抽出した。水相を 5 mol/l 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチルで抽出した。抽出液に硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥した後、ろ過してろ液の溶媒を減圧留去するとマロン酸モノ-2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチル 1.99 g を黄色固体として得た。

【0030】

$^1\text{H-NMR}$  (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 2.36 (3H, s), 2.58 (3H, s), 3.51 (2H, s), 6.02 (2H, s), 7.04-7.07 (2H, m)



)、7.88 (d、 $J=8.7\text{ Hz}$ 、1H)、10.31 (1H、s)

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $m/z=267$  ( $M^{++}1$ )

【0031】

実施例 4

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g に代えて 1- (エチルオキシカルボニルオキシ) エチルクロリド 1.53 g を用いて実施例 3 と同様に処理し、マロン酸モノ-1- (エトキシカルボニルオキシ) エチル 581 mg を白色固体として得た。

【0032】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.33 (3H,  $J=7.2\text{ Hz}$ 、t), 1.56 (3H,  $J=5.4\text{ Hz}$ 、d)、3.47 (2H, s)、4.24 (2H,  $J=7.2\text{ Hz}$ 、q)、6.82 (1H、 $J=5.4\text{ Hz}$ 、q)

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $m/z=221$  ( $M^{++}1$ )

【0033】

実施例 5

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g に代えて 1- (i-プロポキシカルボニルオキシ) エチルクロリド 1.67 g を用いて実施例 3 と同様に処理し、マロン酸モノ-1- (イソプロポキシカルボニルオキシ) エチル 525 mg を油状物として得た。

【0034】

<sup>1</sup>H-NMR (CDCl<sub>3</sub>)  $\delta$  : 1.31 (3H,  $J=6.0\text{ Hz}$ 、d), 1.32 (3H,  $J=6.3\text{ Hz}$ 、d)、1.56 (3H,  $J=5.4\text{ Hz}$ 、d)、3.47 (2H, s)、4.91 (1H, m)、6.82 (1H、 $J=5.4\text{ Hz}$ 、q)

MS (FAB<sup>+</sup>) :  $m/z=235$  ( $M^{++}1$ )

【0035】

実施例 6

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g に代えてシクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチルクロリド 1.93 g を用いて実施例 3 と

同様に処理し、マロン酸モノシクロヘキシルオキシカルボニルオキシメチル 94  
9 mg を微黄色固体として得た。

【0036】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.23–1.94 (10H, m)、3.51 (2H, s)、4.68 (1H, m)、5.82 (2H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  = 261 ( $M^++1$ )

【0037】

実施例 7

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g に代えて 1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチルクロリド 4.13 g を用い、実施例 3 と同様に処理し、マロン酸モノ-1-(シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ)エチル 1.45 g を微黄色固体として得た。

【0038】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.21–1.94 (10H, m)、1.56 (3H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )、3.47 (2H, s)、4.65 (1H, m)、6.82 (1H, q,  $J=5.4\text{Hz}$ )

MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  = 275 ( $M^++1$ )

【0039】

実施例 8

2, 4-ジメチルベンゾイルオキシメチルクロリド 1.99 g に代えて 1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチルクロリド 2.01 g を用い、実施例 3 と同様に処理し、マロン酸モノ-1-(フェノキシカルボニルオキシ)エチル 302 mg を微黄色液体として得た。

【0040】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 1.65 (3H, d,  $J=5.4\text{Hz}$ )、3.50 (2H, s)、6.90 (1H, q,  $J=5.4\text{Hz}$ )、7.18–7.42 (5H, m)

MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z$  = 269 ( $M^++1$ )

【0041】

## 実施例 9

アセチルオキシメチルブロマイドに代えて 4-ブロモメチル-5-メチル-1, 3-ジオキソール-2-オンとして 1.93 g を用い、実施例 1 と同様に処理し、マロン酸モノ-2-オキソ-5-メチル-1, 3-ジオキソレン-4-イルメチル 1.13 g を透明液体として得た。

## 【0042】

$^1\text{H-NMR}$  ( $\text{CDCl}_3$ )  $\delta$ : 2.19 (3H, s)、3.50 (2H, s)、4.94 (2H, s)

MS (FAB<sup>+</sup>):  $m/z = 217$  ( $M^+ + 1$ )

## 【0043】

## 実施例 10

1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルクロリド 2.07 g のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) によう化ナトリウム 1.50 g を加え外温 50℃ で 2 時間攪拌した。マロン酸 4.16 g と 2, 6-ルチジン 1.07 g を加え外温 50℃ で終夜攪拌した。酢酸エチル 200 ml で希釈した後、半飽和食塩水 100 ml で 2 回洗い、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 100 ml で 2 回抽出した。水相を 5 mol/l 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチル 100 ml で 2 回抽出する。抽出液に硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥した後、ろ過してろ液の溶媒を減圧留去するとマロン酸モノ-1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチル 594 mg を微黄色固体として得た。

## 【0044】

## 実施例 11

1- (シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ) エチルクロリド 2.07 g のテトラヒドロフラン溶液 (20 ml) によう化ナトリウム 1.50 g を加え外温 50℃ で 1 時間攪拌した。マロン酸 4.16 g と N, N-ジイソプロピルエチルアミン 1.42 g と塩化ベンジルトリエチルアンモニウム 2.28 g を加え外温 50℃ で 18 時間攪拌した。酢酸エチル 100 ml で希釈した後、半飽和食塩水 50 ml で 2 回洗い、次に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液 50 ml で 2 回抽出した。水相を 5 mol/l 塩酸水溶液で酸性とした後、酢酸エチル 50 ml で 2 回

抽出した。抽出液に硫酸マグネシウムを加えて脱水乾燥した後、ろ過してろ液の溶媒を減圧留去するとマロン酸モノー 1-（シクロヘキシルオキシカルボニルオキシ）エチル 1.28 g を微黄色固体として得た。

【0045】

【発明の効果】

本発明者らは鋭意研究を重ねた結果、生体内で容易に加水分解されるエステル基を有するマロン酸モノエステルを、意外にもマロン酸から 1 工程で選択的に得られることを見出した。このことから、経口用カルバペネム抗菌剤の製造法においてマロン酸モノエステルを使用することにより、脱保護とプロドラッグ化の 2 工程を省略することができ、効率的かつ経済的製造法を提供することが出来た。

【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 マロン酸モノエステル、およびその工業的に有利な製造法を提供する。

【解決手段】 生体内で容易に加水分解されうるエステル基を有するマロン酸モノエステルを、マロン酸から 1 工程で選択的に得られる製造方法を見出した。

このことにより、経口用カルバペネム抗菌剤の製造法において、マロン酸モノエステルを使用することにより、脱保護とプロドラッグ化の 2 工程を省略することができ、効率的、かつ経済的な製造法を提供することが出来た。

【選択図】 なし

特願 2 0 0 3 - 0 5 0 2 9 3

出 願 人 履 歴 情 報

識別番号

[ 0 0 0 0 0 6 0 9 1 ]

1 . 変更年月日

1 9 9 0 年 8 月 3 日

[変更理由]

新規登録

住 所

東京都中央区京橋 2 丁目 4 番 1 6 号

氏 名

明治製菓株式会社